

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/42481
C07K 14/47, 19/00, A61K 38/17, G01N 33/00			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. August 1999 (26.08.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00554		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1999 (22.02.99)		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 198 07 390.9 21. Februar 1998 (21.02.98) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BIRCHMEIER, Walter [DE/DE]; Goethestrasse 14, D-16341 Schwanbeck (DE). VON KRIES, Jens-Peter [DE/DE]; Meraner Strasse 49 b, D-16341 Zepernick (DE).			
(74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).			
<p>(54) Title: AGENTS FOR TREATING HUMAN ILLNESSES BASED ON β-CATENIN, AND THE PRODUCTION AND USE THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR THERAPIE VON MENSCHLICHEN ERKRANKUNGEN, AUSGEHEND VON β-CATENIN, SEINE HERSTELLUNG UND SEINE VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>β-catenin is a central molecule of the Wnt signal path. Increasing β-catenin in the cell leads to the translocation in the cell nucleus and to the interaction with transcription factors of the LEF-1/TCF family. This can lead to colonic cancers and melanomas (oncogenic signal path). However, β-catenin also interacts with the tumor-suppressor genes APC, conductin and E-cadherin which have a contrary effect on the cell (anti-oncogenic effect). The invention relates to peptides derived from LEF-1-/TCF-4-transcription factors and analogous molecules in the treatment of tumors, especially for treating colonic cancers and melanomas. These peptides and analogous molecules influence the interaction between β-catenin and LEF-1/TCF. The invention can be used in the fields of pharmaceuticals and medicine. The invention essentially relates to peptides, said peptides comprising the parts of the LEF-1/TCF-4-transcription factors, and to the variants and mutations thereof. The peptides are preferably comprised of 10–40 amino acids from the N-terminal area of LEF-1 or TCF-4. The invention also relates to peptides or analogous molecules derived from the armadillo region of β-catenin which were identified as interaction domains with LEF-1/TCF, APC, conductin and E-cadherin. These peptides or analogous molecules can likewise inhibit the interaction between β-catenin and LEF-1/TCF, or in the case of APC or conductin, can increase the concentration of β-catenin in the cell. These last molecules can be used in order to influence the formation of tissue and organs, for example, in order to promote hair growth.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>β-Catenin ist ein zentrales Moleköl des Wnt-Signalweges. Erhöhung von β-Catenin in der Zelle führt zur Translokation in den Zellkern und zur Interaktion mit Transkriptionsfaktoren der LEF-1/TCF-Familie. Dies kann zu Kolonkarzinomen und Melanomen führen (onkogener Signalweg). β-Catenin interagiert aber auch mit den Tumorsuppressorgenen APC, Conductin und E-Cadherin, die eine gegenteilige Wirkung auf die Zelle ausüben (anti-onkogene Wirkung). Die Erfindung betrifft von LEF-1-/TCF-4-Transkriptionsfaktoren abgeleitete Peptide und analoge Moleküle in der Therapie, insbesondere zur Behandlung von Kolonkarzinomen und Melanomen. Diese Peptide und analogen Moleküle beeinflussen die Interaktion zwischen β-Catenin und LEF-1/TCF. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die pharmazeutische Industrie und die Medizin. Wesentlicher Teil der Erfindung sind Peptide, die Teile der LEF-1-/TCF-4-Transkriptionsfaktoren umfassen, und ihre Varianten und Mutanten. Sie bestehen vorzugsweise aus 10–40 Aminosäuren aus dem N-terminalen Bereich von LEF-1 bzw. TCF-4. Im weiteren umfasst die Erfindung Peptide oder analoge Moleküle, abgeleitet aus der Armadillo-Region von β-Catenin, die als Interaktionsdomänen zu LEF-1/TCF, APC, Conductin und E-Cadherin identifiziert wurden. Diese Peptide oder analogen Moleküle können ebenso die Interaktion zwischen β-Catenin und LEF-1/TCF hemmen, oder, wie im Falle von APC oder Conductin, die Konzentration von β-Catenin in der Zelle erhöhen. Diese letzteren Moleküle können zur Beeinflussung von Gewebe- und Organbildung, z.B. zur Förderung des Haarwachses eingesetzt werden.</p>			